

Mestrado Integrado em Medicina
Dissertação

**Atrésia das Vias Biliares Extra-Hepáticas:
Estratégias para melhorar o prognóstico dos
doentes a longo prazo**

Artigo de Revisão Bibliográfica

Bebiana Manuela Monteiro Faria

Orientador: Dr.^a Ermelinda Santos Silva

Porto

2013

Mestrado Integrado em Medicina
Dissertação

**Atrésia das Vias Biliares Extra-Hepáticas:
Estratégias para melhorar o prognóstico dos
doentes a longo prazo**

Artigo de Revisão Bibliográfica

Bebiana Manuela Monteiro Faria

6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Morada: Travessa de Padim, nº146

4815-535 Vizela

bebianafaria@gmail.com

Orientador: Dr.ª Ermelinda Santos Silva

Licenciada em Medicina

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria no Centro Hospitalar do Porto

Porto

2013

Resumo

A Atrésia das Vias Biliares Extra-hepáticas é uma colangiopatia obliterante, com início no período perinatal ou neonatal, que se manifesta sob a forma de colestase e acolia fecal, e evolui para cirrose biliar progressiva. A etiologia permanece desconhecida.

É a principal causa de morte relacionada com o fígado em crianças, e é a indicação mais frequente para transplante hepático pediátrico.

O tratamento é cirúrgico, sequencial, iniciando-se pela realização de uma derivação bilio-digestiva (a Porto-enterostomia de Kasai) e mais tarde, se necessário, transplante hepático.

O prognóstico destes doentes depende muito do diagnóstico precoce e de intervenção cirúrgica atempada. Para tal é necessário investigar os recém-nascidos/lactentes que permaneçam persistentemente ictericos e/ou com acolia fecal.

O objetivo principal deste trabalho é efetuar uma revisão bibliográfica sobre as estratégias de intervenção (diagnósticas e terapêuticas) para melhorar o prognóstico destes doentes a longo prazo.

Palavras-chave.

Atrésia Biliar, Porto-enterostomia de Kasai, Transplante hepático, “Stool card”, Hiperbilirrubinemia conjugada, Colestase neonatal.

Abstract

The extrahepatic Biliary Atresia is an obliterative colangiopathy, with its beginning in the perinatal or neonatal period, which manifests itself in the form of cholestasis and pale stools, and evolves to progressive biliary cirrhosis. The etiology remains unknown.

It is the leading cause of liver-related death in children, and it is the most frequent indication for liver transplantation in childhood.

The treatment is surgical, sequential, beginning by performing a derivation biliodigestive Kasai Portoenterostomy) and later, if necessary, liver transplantation.

The prognosis of these patients depends on much of early diagnosis and timely surgical intervention. To this end, it is necessary to investigate the newborns/infants to remain persistently jaundiced and/or with pale stools.

The main objective of this work is to carry out a literature review on intervention strategies (diagnostic and therapeutic) to improve the prognosis of these patients in the long term.

Keywords

Biliary Atresia, Kasai Portoenterostomy, Liver transplantation, Stool card, Conjugated hyperbilirubinaemia, Neonatal cholestasis

Índice

Índice de Abreviaturas	6
Introdução	7
Definição e Epidemiologia.....	7
Etiopatogenia.....	7
Classificação.....	9
Manifestações Clínicas e Diagnóstico.....	9
Porto-Enterostomia de Kasai	12
Transplante Hepático Pediátrico	13
Fatores de Prognóstico	15
Estratégias para melhorar o prognóstico dos doentes a longo prazo.....	16
Pós-Operatório da Porto-Enterostomia de Kasai.....	16
Acessibilidade ao Transplante Hepático Pediátrico	18
Centralização do Tratamento	19
Rastreio da Atrésia das Vias Biliares Extra-hepáticas.....	21
Conclusão	26
Bibliografia.....	28
Anexos.....	35
Anexo 1	36
Anexo 2	40

Índice de Abreviaturas

- **AVBEH** – Atrésia das Vias Biliares Extra-hepáticas
- **SMEAB** – Síndrome de Malformação Esplénica e Atrésia Biliar
- **PE** – Porto-enterostomia
- **TH** – Transplante Hepático
- **UDCA** – Ácido ursodesoxicólico
- **FN** – Fígado nativo
- **CCF** – Cartão colorido de fezes

Introdução

Definição e Epidemiologia

A Atrésia das Vias Biliares Extra-Hepáticas (AVBEH) caracteriza-se por um processo inflamatório ascendente e destrutivo da árvore biliar, que se inicia no período perinatal ou neonatal, e condiciona o desenvolvimento de cicatrizes fibro-obliterantes nas vias biliares extra e intra-hepáticas, determinando uma obstrução ao fluxo biliar.¹

A sua distribuição mundial apresenta alguma variabilidade regional, com uma prevalência na Europa de 1:17000 a 1:19000 nascimentos.² É mais comum em países do leste da Ásia, com uma frequência em Taiwan de cerca de 1:5000.² Em Portugal, país com cerca de 100.000 nascimentos/ano, estima-se a ocorrência de 5 a 6 novos casos/ano.³

Globalmente não existem diferenças entre géneros,⁴ evidências de variação sazonal^{5,6} ou de herança genética clássica.⁷

Apesar de ser uma doença rara constitui a principal causa de transplante hepático pediátrico¹ e a causa mais frequente de morte relacionada com o fígado na infância.⁸

Etiopatogenia

A AVBEH é uma entidade heterogénea, de etiologia ainda desconhecida, mas possivelmente multifatorial, causada por uma combinação de fatores maternos, infecciosos/inflamatórios, genéticos e possivelmente agentes tóxicos ambientais, que resultam num fenótipo patológico final comum, caracterizado por uma colangiopatia obliterante.¹

A partir da observação das características epidemiológicas e clínicas da doença foram apontados cinco mecanismos que podem estar envolvidos na patogénese: defeito na morfogénese do trato biliar, defeito na circulação fetal/pré-natal, exposição a toxinas do ambiente, infeções virais e desregulação imunológica/inflamatória.⁹

Alguns casos parecem estar relacionados com a morfogénese anormal das vias biliares que ocorre no início da gestação, enquanto outros parecem resultar de dano posterior ao desenvolvimento normal das vias biliares.¹⁰

Fundamentado pelo elevado número de anormalidades anatómicas presentes no Síndrome de Malformação Esplénica e Atrésia Biliar (SMEAB) crê-se que ocorra um acontecimento crucial, controlado geneticamente, num estágio específico do desenvolvimento embrionário, mais concretamente no processo de remodelação dos ductos biliares com origem na membrana da placa ductal.^{9,10} E mais do que uma mutação específica, parece haver uma suscetibilidade determinada por polimorfismos genéticos de genes envolvidos nas vias inflamatórias.²

A teoria é que nos casos em que a AVBEH se apresenta de forma isolada, o processo patológico obliterante começa mais tarde, provavelmente no período perinatal ou neonatal, ao invés dos casos sindrómicos, com início na fase embrionária, e que a patogénese difere, pelo menos em parte, nestes dois subgrupos.⁹

Os vírus mais vezes implicados, são os vírus de ADN de cadeia dupla, nomeadamente, Citomegalovírus, Reovírus e Rotavírus, capazes de ativar uma resposta imune inata e apoptose das células epiteliais do trato biliar.^{2,11} Estes fatores podem estar envolvidos na patogénese primária da doença, mas, o mais provável é que a infeção seja uma segunda lesão num fígado já suscetível a danos, por desregulação genética e/ou imunológica.² Verifica-se uma resposta inflamatória pronunciada tanto no fígado como na circulação. A inflamação das vias biliares mediada por linfócitos parece ser o mecanismo mais provável através do qual ocorrem os danos.² Algumas investigações sugerem ainda que a inflamação observada no sistema biliar não é simplesmente uma resposta biológica a uma agressão ainda não identificada, mas que pode desempenhar o papel principal na destruição dirigida às vias biliares extra-hepáticas.⁹

A interrupção precoce do fluxo sanguíneo na artéria hepática, que irriga o sistema biliar, tem sido apontada como fator iniciador da lesão fibroinflamatória, devido à associação da AVBEH com anormalidades na artéria hepática e veia porta.⁹

Várias investigações tiveram como objetivo mostrar uma associação entre a AVBEH e variáveis como: idade materna, disponibilidade de ácido fólico, número total de gestações e de partos, género da criança, parto pré-termo, peso ao nascimento e exposição durante a gestação a agressões tóxicas/ambientais nomeadamente, tabagismo, consumo de álcool e fármacos (anfetaminas). Nenhum destes estudos evidenciou uma relação estatisticamente significativa.^{2,9,12}

Não é claro qual o momento da ocorrência e a extensão da lesão pré-natal no trato biliar, devido aos fatores acima referidos, mas é provável que, no período perinatal, o aumento do fluxo biliar amplifique o dano nos tecidos, pois a fuga de bÍlis a partir de um

sistema biliar anormal, com fluxo prejudicado, pode desencadear e perpetuar uma resposta inflamatória.¹²

Classificação

Várias classificações cirúrgicas têm sido propostas, com base na anatomia do remanescente biliar extra-hepático. A Classificação Francesa individualiza quatro tipos de AVBEH. A mais frequente é a forma completa (tipo 4), aquela onde há atresia de toda árvore biliar extra-hepática.¹³ Porém, a classificação mais comumente utilizada é a da Associação Japonesa de Cirurgia Pediátrica, adotada no Reino Unido e Estados Unidos da América (EUA), e que divide AVBEH em três tipos, de acordo com o nível mais proximal da oclusão do trato biliar extra-hepático.^{2,12}

Classificação Francesa	Frequência	Descrição	Nível superior de obstrução das vias biliares extra-hepáticas	Classificação EUA/RU/Japonesa
Tipo 1	-3%	Atrésia limitada ao ducto biliar comum	Ducto biliar comum	Tipo 1
Tipo 2	-6%	O ducto cístico comunica no hilo hepático com os ductos biliares intra-hepáticos distróficos	Ducto hepático	Tipo 2
Tipo 3	19%	Vesícula biliar, ducto cístico e ducto biliar comum patentes	Porta hepática	Tipo 3
Tipo 4	72%	AB extra-hepática completa	Porta hepática	Tipo 3

Tabela 1 – Classificação anatómica da AVBEH.¹⁰

Manifestações Clínicas e Diagnóstico

A AVBEH pode manifestar-se de forma sindrômica, fetal/embrionária ou de início precoce, em 10 a 20% dos casos, ou de forma não sindrômica, perinatal/pós-natal ou tardia, nos restantes.¹²

A forma sindrômica mais comum é a Síndrome de Malformação Esplênica e Atrésia Biliar (SMEAB), que se caracteriza por poliesplenia (90%), *situs inversus* (50%), malrotação intestinal, e anomalias vasculares pouco comuns, como a ausência da veia cava inferior e presença de uma veia portal preduodenal.^{2,10} A dilatação cística de remanescentes biliares pode ser vista numa pequena minoria de casos do tipo fetal de atrésia biliar (5-10%), constituindo a Atrésia Biliar Cística.^{2,12}

Ao contrário da forma sindrômica da doença que se manifesta normalmente com colestase logo a partir do nascimento, nos casos não sindrômicos esta manifestação ocorre geralmente entre as 2 e as 8 semanas de vida.¹⁴ Estes últimos são recém-nascidos/lactentes com icterícia, colúria, acolia fecal, bom estado geral, e boa progressão ponderal.¹ Contudo, mais tarde, a persistência da colestase vai condicionar perda ponderal, por mal - absorção de nutrientes e de vitaminas lipossolúveis.¹⁰



Figura 1 – Fezes normalmente pigmentadas¹³



Figura 2 – Fezes parcialmente acólicas¹³



Figura 3 – Acolia fecal¹³

O primeiro sinal no exame objetivo, além da icterícia, é a hepatomegalia, por vezes já acompanhada de esplenomegalia, por desenvolvimento de fibrose hepática e hipertensão portal.^{2,10} Algumas crianças podem apresentar sintomas neurológicos decorrentes de hemorragias intracranianas por deficiência de vitamina K.¹

Tipicamente os pacientes não tratados evoluem para colestase crónica, fibrose, cirrose biliar, insuficiência hepática e morte, nos primeiros 2 anos de vida,¹² pelo que um diagnóstico e uma intervenção precoces são essenciais. Assim, todos os recém-nascidos a termo que permaneçam ictericos após o 14º dia (ou 21º dia se prematuros) devem ser investigados,^{14,15} e em todos os que apresentem hiperbilirrubinemia conjugada (bilirrubina conjugada superior a 20% da bilirrubina total quando esta é > 5 mg/dl, ou bilirrubina conjugada > 1 mg/dl quando a bilirrubina total é < 5 mg/dl) e acolia fecal, deve ser excluída a AVBEH.^{1,14}

A icterícia fisiológica ou a relacionada com a amamentação, tão frequentes nesta faixa etária, podem ser facilmente descartadas porque cursam com elevações de

bilirrubina não conjugada.² O diagnóstico diferencial deve efetuar-se com outras causas de obstrução ao fluxo biliar, a saber: deficiência em alfa-1-antitripsina, quisto do colédoco, colangite esclerosante neonatal, síndrome de Alagille, fibrose cística, e síndrome de bile espessa.^{10,11,16} A fibrose e a cirrose hepáticas ocorrem relativamente cedo na AVBEH, em comparação com outras doenças colestáticas neonatais e está invariavelmente presente nos lactentes com mais de 100 dias de vida.⁴

Os marcadores séricos de colestase (bilirrubina conjugada e gama-GT) apresentam-se elevados, mas os marcadores de síntese hepática (albumina e fatores da coagulação) estão habitualmente normais.² Os fatores da coagulação vitamina K-dependentes podem estar diminuídos.¹³

A ecografia abdominal pode evidenciar uma vesícula biliar ausente ou contraída após um jejum de 4 h.² Contudo este achado ecográfico não é específico pois outras patologias que cursam com diminuição do fluxo biliar também podem cursar com vesícula biliar contraída.¹ A identificação de uma hiperecogenicidade no hilo hepático (sinal da corda triangular), que representa o remanescente proximal biliar na bifurcação da veia porta, é um achado específico para alguns autores, mas é operador dependente, com uma sensibilidade relatada que varia de 49% a 73%.² Pode ainda estar presente um cisto no hilo hepático.¹⁰ A ecografia abdominal é ainda o método de eleição para o diagnóstico de quisto do colédoco (um dos diagnósticos diferenciais obrigatórios).^{11,12}

A cintigrafia hepatobiliar com IDA já só raramente é utilizada, e o teste de tubo duodenal é mais frequentemente realizado em centros japoneses.² A colangiopancreatografia por ressonância magnética, apresenta restrições técnicas na identificação da permeabilidade luminal, mas é cada vez mais relevante para excluir outras patologias e ajudar a avaliar a gravidade da doença hepática.² Tipicamente a histologia hepática evidencia aspetos morfológicos sugestivos de obstrução biliar extra-hepática, com diversos graus de fibrose portal, edema, proliferação ductular e colestase com aparecimento de rolhões biliares.^{2,10}

Na maioria dos casos, o diagnóstico de AVBEH pode ser fortemente suspeitado pelos sinais clínicos, achados ecográficos, e exclusão das outras causas de colestase neonatal com acolia fecal.¹⁶ A colangiografia per-operatória (por punção da vesícula biliar) deve ser sempre realizada para confirmar/excluir o diagnóstico nos casos duvidosos, e sempre antes da execução da Porto-enterostomia (PE) de Kasai.^{10,13} Este método continua a ser considerado o “*gold standard*” na investigação e no diagnóstico definitivo da AVBEH.^{2,12}

Porto-Enterostomia de Kasai

Atualmente o tratamento recomendado para os doentes com AVBEH é sequencial: nas primeiras semanas de vida a realização da porto-enterostomia de Kasai, procedimento cirúrgico que restaura o fluxo biliar para o intestino; posteriormente, em caso de insucesso deste procedimento, e/ou complicações graves da cirrose, será necessário efetuar um transplante hepático.^{2,3}

Esta intervenção cirúrgica foi descrita pela primeira vez pelo cirurgião japonês Morio Kasai na década de 50.¹⁷ Neste procedimento, a vesícula biliar e o trato biliar extra-hepático são totalmente excisados, assim como todo tecido fibrótico entre as ramificações, direita e esquerda, da veia porta, de modo a que a porta hepática seja seccionada ao nível da cápsula do fígado e os ductulos que permanecem permeáveis, tipicamente microscópicos, fiquem expostos. É preparada uma alça jejunal, com cerca de 45 cm, em Y de Roux, que é anastomosada à superfície de corte ao nível da porta hepática permitindo a reconstrução do fluxo biliar.^{2,4,10} Muitas variantes técnicas são possíveis, de acordo com o padrão anatómico do remanescente biliar.¹⁰

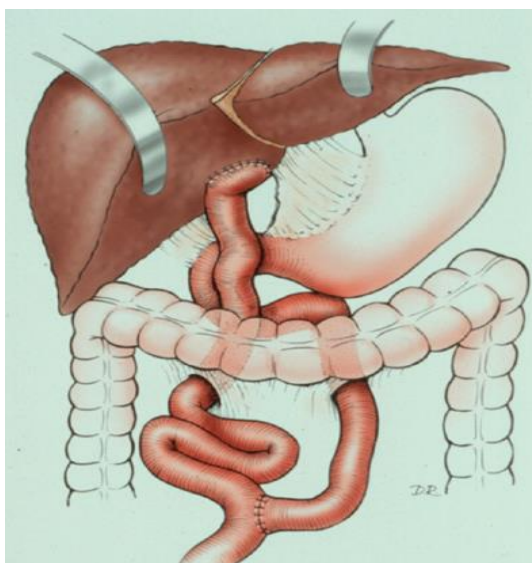


Figura 4 – Ilustração da PE de Kasai com anastomose completa entre a alça intestinal em y de roux e a porta hepática.¹²



Figura 5 – Porta hepática na PE de Kasai.⁴

O sucesso da PE Kasai é medido clinicamente pelo aparecimento de fezes pigmentadas e pela resolução completa da icterícia, e definido laboratorialmente por concentrações séricas normais de bilirrubina aos 6 meses após o procedimento.² Em alguns países este prazo é prolongado até um ano, ou encurtado para 3 meses.¹

O alívio da obstrução das vias biliares é apenas um dos fatores preditivos de bom prognóstico, porque o processo inflamatório intra-hepático continua, por pelo menos 6 meses, após a PE de Kasai.² Isto justifica o facto de algumas crianças com restauração do fluxo biliar terem posteriormente desenvolvido fibrose progressiva e cirrose.² As complicações, decorrentes da progressão da doença hepática são comuns, e incluem: hipertensão portal (presente em dois terços dos doentes intervencionados) e síndrome hepatopulmonar. Estas complicações podem ocorrer mesmo quando a PE de Kasai é bem sucedida.^{10,13}

A colangite bacteriana ascendente, que acontece mais frequentemente nos primeiros meses, é a principal complicação pós-operatória, ocorrendo em 30% a 60% dos casos.¹⁰ É favorecida pelo contacto direto entre o intestino e ductos biliares intra-hepáticos distróficos e também pela estase biliar.¹³ Clinicamente apresenta-se com febre, dor abdominal, recorrência da icterícia e fezes acólicas, e em alguns casos septicemia.¹⁰ A presença de lagos biliares intra-hepáticos pode ser fonte de infeção recorrente.²

As crianças submetidas com sucesso à PE de Kasai alcançam frequentemente taxas de sobrevida global a longo prazo de 75-90%, e com boa qualidade de vida.¹

Transplante Hepático Pediátrico

O primeiro transplante hepático para o tratamento da atresia biliar foi realizado por Thomas Starzl em 1963.¹⁸ Mas foi apenas introduzido no tratamento definitivo destes doentes no início dos anos 80.¹⁹ É importante ressaltar que a doença não recorre no enxerto.¹²

Segundo o Registro Europeu de Transplante Hepático, a atresia biliar é a indicação mais comum de transplante hepático (TH) pediátrico, sendo responsável por cerca de 75% dos transplantes realizados em crianças com menos de 2 anos.²

Nas crianças com insucesso da PE de Kasai o transplante geralmente é necessário entre os 6 meses e os 2 anos de idade. Naquelas que tiveram uma PE de Kasai bem-sucedida o transplante é necessário quando se desenvolve cirrose com disfunção hepática, ou hipertensão portal com ascite e hemorragia por varizes.² Fatores como a concentração de bilirrubina ao 30º dia pós PE de Kasai ou concentrações séricas de bilirrubina e enzimas hepáticas aos 3 meses pós PE de Kasai e o score pediátrico de

doença hepática terminal predizem a necessidade de transplante e ajudam no planeamento e aconselhamento das famílias.^{2,20}

Para Baerg e colegas²¹, a necessidade de fototerapia no período neonatal, um longo período de icterícia antes da PE, a falha na restauração do fluxo biliar, e ductulos na porta hepática inferiores a 200µm são fatores associados à necessidade de TH após a PE de Kasai.

É bem conhecido que as taxas de morbilidade, mortalidade e de rejeição do enxerto são maiores em crianças mais jovens. Assim, na ausência de descompensação hepática grave, o transplante hepático deve ser atrasado tanto quanto possível a fim de permitir que a criança atinga um crescimento máximo.²²

Atualmente é possível a transplantação de fígado por meio de doadores cadáveres ou doadores vivos relacionados,^{10,13,23} e as técnicas de TH pediátrico incluem: fígado inteiro, fígado reduzido, e ainda o “*split*” em que a divisão de um fígado permite transplantar dois recetores.^{10,24}

Os resultados após o transplante hepático têm melhorado nas últimas duas décadas, com taxas de sobrevida aos 5 e 10 anos de 87,2% e 85,8% respetivamente.²⁴

Fatores de Prognóstico

Dos fatores de prognóstico já identificados, uns estão relacionados com características da doença e como tal não podem ser modificados, enquanto, outros relacionam-se com a abordagem diagnóstica e terapêutica, podendo ser alvo de intervenção, e portanto melhorados, nomeadamente: precocidade de diagnóstico e de realização da PE de Kasai, experiência (médica e cirúrgica) do centro de tratamento, e ainda a acessibilidade ao transplante hepático.^{2,3}

Os fatores relacionados com as características da doença e que influenciam o prognóstico são: o SMEAB que determina mau prognóstico na PE de Kasai, remanescentes biliares extra-hepáticos com lesões macroscópicas obstrutivas, que resulta numa deterioração crescente do prognóstico do tipo 1 para o tipo 3, obliteração histológica das vias biliares, especialmente na porta hepática, e fibrose hepática extensa no momento da PE de Kasai.^{10,25,26} Assim, o resultado é melhor nos tipos 1 e 2 de AVBEH e também na atresia biliar cística, comparada com AVBEH isolada tipo 3, possivelmente por preservação de algumas das conexões entre os canais biliares intra e extra-hepáticos e ductulos.^{4,26}

Embora vários fatores possam ser reconhecidos como importantes, o resultado em casos individuais é largamente imprevisível.

Estratégias para melhorar o prognóstico dos doentes a longo prazo

Os parâmetros fundamentais utilizados para avaliar os resultados no tratamento destes doentes são quatro: a idade média dos doentes aquando da realização da PE de Kasai, a percentagem de sucesso da PE de Kasai (resolução da icterícia no pós-operatório), a taxa de sobrevida com fígado nativo aos 5, 10, e 20 anos, e a taxa de sobrevida global.⁴

O primeiro parâmetro reflete a eficácia na deteção e referenciação dos casos suspeitos de AVBEH, a eficiência do processo de confirmação do diagnóstico em Unidades de Saúde secundárias e terciárias, e ainda a capacidade de intervenção cirúrgica precoce. O segundo parâmetro depende das capacidades técnicas e da experiência da equipa médica e cirúrgica, bem como da idade média dos doentes aquando da realização da cirurgia. Os terceiro e quarto, são os mais complexos, e refletem, respetivamente, não só o sucesso da PE de Kasai e o estadio da doença hepática aquando da sua realização, mas também o tratamento médico do doente no pós-operatório, assim como a disponibilidade de transplante hepático.⁴

Na tabela do Anexo 1 encontra-se sumariada a análise dos resultados obtidos em diversos estudos internacionais, seguindo estratégias diagnósticas e/ou terapêuticas diversas.

Pós-Operatório da Porto-Enterostomia de Kasai

O primeiro grande marco na intervenção terapêutica com reflexos no prognóstico dos doentes com AVBEH foi a PE de Kasai, descrita pela primeira vez pelo cirurgião japonês Morio Kasai na década de 50.¹⁷ Até então, a taxa de mortalidade aos dois anos de idade era virtualmente de 100%, devido a complicações da cirrose biliar terminal.¹¹ Após a generalização da execução desta técnica cirúrgica as taxas de sobrevida aos 2, 5, 10 e 20 anos foram aumentando progressivamente.^{25,27,28,29,30,31}

Algumas tentativas de melhoramento do prognóstico destes doentes estão relacionadas com o tratamento no pós-operatório, e incluem o uso de antibióticos para

profilaxia da colangite ascendente recorrente, o uso de corticosteroides^{32,33,34} (e mais recentemente de ácido ursodesoxicólico³⁵) para diminuir a inflamação e estimular o fluxo biliar, e o suporte nutricional intensivo.^{2,8,26}

Para prevenir a colangite recorrente, que reconhecidamente reduz a sobrevida global, muitos centros tem adotado medidas profiláticas como a antibioterapia em baixas doses no primeiro ano após a cirurgia.³⁶ No entanto, a identificação de um regime profilático eficaz tem sido difícil de estabelecer, e pode conduzir à seleção de estirpes resistentes.²

A corticoterapia foi introduzida na década de 80, na tentativa de melhorar o fluxo biliar pós PE de Kasai, contudo, o seu uso é muito controverso.^{2,37} Os possíveis mecanismos de ação são os efeitos anti-inflamatório e imunomodulador sobre as lesões/fibrose das vias biliares, e a estimulação do fluxo biliar independente dos sais biliares.^{2,37,38}

Pequenos estudos^{33,34} retrospectivos sugerem um efeito benéfico, com uma melhoria da drenagem biliar e aumento da sobrevida com fígado nativo em crianças que receberam corticoides no pós-operatório. Mas nem todos os autores são da mesma opinião e os resultados divergem. Um ensaio randomizado, controlado com placebo em dois centros no Reino Unido usando doses baixas de prednisolona (a partir de 2 mg/kg/dia) em 73 crianças mostrou benefício bioquímico precoce (diminuição da bilirrubina ao 1 mês), mas não evidenciou efeito na sobrevida global (necessidade de transplante).³² Apesar de cerca de 50% das crianças com AVBEH tratadas nos EUA realizarem corticoterapia²⁶, o seu uso permanece controverso pois o benefício a longo prazo não foi comprovado e, além disso, há um risco teórico aumentado de colangite.¹⁰

Recentemente (em 2011) uma meta-análise que inclui estudos controlados randomizados e observacionais, publicados entre 1969 e 2010, abrangendo 233 crianças que receberam corticoides no pós Kasai, não evidenciou uma diferença estatisticamente significativa no efeito dos corticoides na normalização das concentrações de bilirrubina aos 6 meses pós Kasai ou no atraso da necessidade de TH precoce.³⁹

O uso de ácido ursodesoxicólico (UDCA) na dose de 20mg/kg/dia³⁷ ou 25 mg/kg/dia³⁵ é mais recente. O enriquecimento exógeno do pool de ácidos biliares aparentemente não tem um efeito apenas na remoção de ácidos biliares "tóxicos" endógenos, mas pode ter também efeito imunomodulador ao nível das células mononucleares^{4,35} aumentando a proteção aos colangiócitos e hepatócitos.²⁶

Em 2008, Willot et al³⁵ publicaram um estudo realizado em França que avaliou o efeito do UDCA sobre a função hepática um ano após PE. Das 16 crianças acompanhadas, todas apresentaram resolução da icterícia após Kasai durante o tratamento com UDCA. Seis meses após a cessação do UDCA, uma criança piorou

cl clinicamente com recorrência da icterícia, e todos, tiveram uma elevação significativa das enzimas hepáticas. Com a reintrodução do tratamento as enzimas hepáticas melhoraram. Este estudo francês demonstra que o benefício do UDCA na função hepática persiste por vários anos após a PE e apoia o seu uso prolongado em crianças que tiveram um procedimento cirúrgico de sucesso para a atresia biliar³⁵, pois existe a preocupação de que o UDCA poderá ficar retido no fígado e ser potencialmente tóxico em pacientes com Kasai ineficaz.³⁸

A desnutrição e o déficit de crescimento são consequências graves e comuns da colestase crónica com influência nos resultados da PE e do TH. São também indicadores importantes de mortalidade nos doentes em lista de espera para TH. A mal nutrição é evitável e potencialmente reversível e, portanto, deve ser considerada um fator de risco modificável.¹¹ Assim, a validação de métodos de avaliação nutricional e a integração do suporte nutricional, de elevado teor calórico, no manuseamento destes doentes, são desafios importantes a cumprir.^{11,37}

Acessibilidade ao Transplante Hepático Pediátrico

A acessibilidade ao transplante hepático, desde o início dos anos 80,⁴⁰ constituiu o segundo grande marco na intervenção terapêutica dos doentes portadores de AVBEH com reflexos muito significativos no seu prognóstico. O transplante hepático constitui uma segunda oportunidade para os doentes com insucesso da PE de Kasai ou com complicações da hipertensão portal que se instalou apesar do restabelecimento do fluxo biliar pós-Kasai.

Os resultados do maior estudo realizado nos EUA, que acompanhou 1.976 crianças com AVBEH transplantadas, mostrou uma taxa de sobrevida aos 10 anos, nos doentes transplantados (1º transplante), de 73%, e de sobrevida global de 86%.²⁴ Contudo, a falta de acesso a um órgão, no momento apropriado, pode reduzir de forma significativa a sobrevida destes doentes.^{28,41} Entre 1995 e 2001 nos EUA, 3% dos 755 doentes listados para TH morreram antes do transplante.⁴² As novas técnicas de transplantação (redução do fígado, “split-liver”, e dador-vivo) reduziram notavelmente a escassez de órgãos para os recetores pediátricos e diminuíram a mortalidade em lista de espera^{19,23}, como por exemplo, em França²⁵ (15,6% em 1986-96 para 7% em 1997-2002), no Reino Unido^{27,43} (10,8% em 1993-95 para 4,7% em 1999-2002), e na Suíça⁴⁴ (22% antes de 2001 para 0% após 2001).

A opção de não realizar a PE de Kasai nos doentes com diagnóstico tardio, e propor o TH como tratamento primário, é muito polémica. Tendo em conta que à medida que o diagnóstico é mais tardio as probabilidades de sucesso da PE de Kasai se reduzem, em favor desta abordagem estão supostamente a evicção das complicações peri-operatórias da PE de Kasai, e uma cirurgia de transplante tecnicamente de menor dificuldade.^{1,45}

Desde logo discute-se a partir de que idade, na altura do diagnóstico, se justificaria recomendar essa estratégia terapêutica. Há a considerar vários estudos que mostram que apesar de uma PE de Kasai tardia (>90 dias), ainda existem boas probabilidades de sobrevida com fígado nativo (FN) (15% aos 10 anos).³¹ Davenport relatou uma sobrevida aos 10 anos com FN de 40% em 35 pacientes que se submeteram à PE de Kasai com mais 100 dias.⁴⁶ Por outro lado, há a considerar que o TH tem uma taxa de mortalidade de cerca de 10-15% e implica a necessidade de imunossupressão para a vida, com todos os custos e riscos inerentes a longo prazo.⁴⁷

Estes dados apoiam a decisão de que a PE de Kasai deve ser tentada em todos os doentes, sem sinais de doença hepática terminal, independentemente da idade.^{29,31,41,48}

Centralização do Tratamento

Existe uma forte evidência de que o sucesso da PE de Kasai depende da experiência do centro cirúrgico. No Reino Unido, um estudo prospetivo⁴³ realizado entre 1993-95 (n= 93) mostrou que dos 15 centros no Reino Unido apenas dois operavam cinco ou mais casos por ano. Esta variação resultou em diferenças estatisticamente significativas na sobrevida aos 5 anos com fígado nativo (61,3% em centros que operavam ≥ 5 casos/ano contra 13,7% nos restantes centros) e na sobrevida global (91,2% e 75% respetivamente).⁴³ Dez anos mais tarde comprovou-se que este benefício foi duradouro (a sobrevida com FN aos 13 anos nos centros que operavam ≥ 5 casos/ano foi de 54%).⁴⁹ Neste estudo a experiência do centro cirúrgico mostrou ser o único fator de prognóstico independente, com influência na sobrevida com FN e na sobrevida global. Concluiu-se que as crianças com AVBEH devem ser intervencionadas em centros cirúrgicos com ≥ 5 casos/ano, de modo a garantir um melhor resultado.⁴³

Este estudo conduziu em 1999, na Inglaterra e no País de Gales, à centralização dos pacientes com AVBEH em três hospitais (Londres, Leeds e Birmingham), capazes de tratar as crianças desde o diagnóstico até ao TH.²⁸ Três anos depois, um estudo

conduzido por Davenport²⁷, incluindo todos os pacientes com AVBEH nascidos entre 1999 e 2002, mostrou que esta política de centralização permitiu a padronização nacional dos resultados ao mais alto nível. Assim, comparando com o estudo de McKiernan,⁴³ verificamos que houve uma melhoria na taxa de sobrevida com FN de 30,1% para 51% e um aumento mais discreto na taxa de sobrevida global de 85% para 89% o que indica uma diminuição da necessidade de transplante hepático e um aumento da proporção de doentes a sobreviver com o seu FN.²⁷

Em França, a vantagem da experiência do centro cirúrgico foi reconfirmada no primeiro estudo nacional²⁹, que incluiu todos os pacientes com AVBEH nascidos entre 1986 e 1996. A sobrevida global aos 5 anos diminuiu de 78% no centro com um número de casos/ano superior a 20, para 56% nos centros que intervencionavam cirurgicamente 2 ou menos casos/ano.²⁹ Mas ao contrário da experiência do Reino Unido, a descentralização dos pacientes foi mantida, com um reforço da colaboração entre centros de todo o país e criação de um observatório nacional da AVBEH para promover e avaliar esta política descentralizada.²⁵ Atualmente, 80% dos centros operam menos de 2 casos por ano, e apenas três centros operam um número de novos casos/ano superior a 3.²⁵

Uma série²⁵ de 271 pacientes com AVBEH nascidos entre 1997 e 2002, geridos sob esta nova política foi analisada. A sobrevida global aos 4 anos demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa em comparação com a época 1986-1996, passando de 73,6% para 87,1% ($P < 0,001$). No entanto, uma inspeção cuidadosa dos resultados mostra que o sucesso da PE de Kasai, conforme determinado pela resolução da icterícia e sobrevida com FN, não melhoraram significativamente (40% e 42,7% respetivamente).²⁵ Assim a sobrevida global é semelhante à do Reino Unido, embora seja à custa de um menor número de PE de Kasai com sucesso, e de um maior número de TH.²⁵

Os EUA apesar de manterem uma política descentralizada reportam resultados equivalentes aos verificados nos centros europeus, mas este estudo⁵⁰ é apenas multicêntrico e a definição de sucesso da PE de Kasai é menos rigorosa do que no Reino Unido e em França. Para além disso a exata proporção de crianças que alcançam a resolução completa da icterícia não é relatada.⁵⁰

No Canadá apesar de não existir uma política de centralização bem definida, o tratamento de crianças com AVBEH é prestado quase que inteiramente por pediatras e cirurgiões subespecializados, em grandes instituições académicas, pelo que a sobrevida global e a sobrevida com FN não são muito diferentes das observadas no Reino Unido ou em França.³¹ Schreiber et al⁵¹ não encontraram efeitos significativos da experiência do centro cirúrgico na sobrevida com FN. Contudo o maior centro no Canadá tende a realizar a PE mais tarde (38% das cirurgias são realizadas com <60 dias) do que os

centros menores (48% das cirurgias são realizadas com <60 dias), fator que pode contrapor o efeito da experiência do centro.

Em Portugal, existem cinco centros de referência para o diagnóstico e tratamento desta doença: dois no norte (Porto), um no centro (Coimbra) e dois no sul (Lisboa). Nenhum deles tem um número de doentes operados/ano superior a dois.³

O único estudo português publicado por Santos Silva et al³ refere-se a uma série de 15 doentes, tratados num único centro. A idade mediana da realização da PE de Kasai foi de 58 dias, ligeiramente mais elevada do que em algumas séries internacionais, Reino Unido²⁸ (54 dias) e França²⁵ (57 dias), mas mais baixa que em outras, EUA⁵⁰ (61 dias) e Suíça⁴⁴ (68 dias).

A sobrevida global aos 5 anos foi de 83,33% maior do que a registrada na Holanda⁵² (73% aos 4 anos), país com uma incidência da doença semelhante a Portugal e igualmente sem uma política de centralização do tratamento, mas inferior às restantes séries analisadas na tabela do anexo 1. Contudo é de ressaltar o aumento da sobrevida global de 66,67% no período de 1992-1999 para 100% no período de 2000-2007.³

Para Davenport²⁸, Grieve²⁶, e Lampela⁵³ a centralização de recursos para diagnosticar e tratar a AVBEH é provavelmente o fator mais importante para maximizar o potencial terapêutico da PE de Kasai.

Contudo Santos Silva et al³ e Schreiber et al⁵¹ não recomendam respetivamente para Portugal e Canadá, uma estratégia de excessiva concentração como a utilizada em Inglaterra. Seguindo as recomendações do estudo inglês, nestes dois países a incidência da doença não recomendaria mais do que um centro nacional. Tal opção comportaria os incómodos e os custos da deslocação dos doentes de todo o país para esse centro (muito incómodo sobretudo num país com a dimensão geográfica do Canadá), bem como os riscos de falha de serviço, intrínsecos à condição de serviço único, com a desqualificação de pediatras e cirurgiões para tratar estes doentes em outros centros, risco já experimentado em Portugal com a transplantação hepática pediátrica.^{3,51,54}

Rastreio da Atrésia das Vias Biliares Extra-hepáticas

Apesar de terem sido publicados alguns resultados discordantes^{51,55} relativamente ao impacto da idade no sucesso da PE, as grandes séries concordam que a sobrevida com fígado nativo a longo prazo é melhor quando a cirurgia é realizada mais cedo.^{11,25,29,31,48}

A sobrevida com fígado nativo diminui quando a idade no momento da operação de Kasai aumenta ($P < 0,001$). As taxas de sobrevida aos 10 anos após a PE Kasai, foram de 57%, 41%, 30%, e 13% para aqueles que foram submetidos a cirurgia com menos de 60 dias, entre 61-70 dias, entre 71-90 dias, e mais de 90 dias, respetivamente,⁵⁶ e calcula-se que por cada 10 dias de atraso na realização da PE de Kasai a taxa de restauração do fluxo biliar é reduzida para cerca de metade.⁵⁷ Os melhores resultados foram obtidos quando a PE de Kasai foi realizada antes dos 30 dias de vida,^{31,48} com uma sobrevida com FN aos 10 anos tão elevada quanto 50%.³¹

Segundo Vries et al⁵² o momento exato ideal para realizar a PE continua a ser indeterminado, mas os resultados apresentados por este e outros autores^{36,56,58} indicam que os esforços devem ser direccionados para realizar a cirurgia pelo menos antes dos 60 dias de idade. Um estudo conduzido por este autor mostrou que mais de 25% dos pacientes com AVBEH na Holanda sobrevivem pelo menos 20 anos sem TH, quando operados entre os 60-75 dias de vida, e destes, cerca de um quinto estão assintomáticos e não apresentam qualquer sinal ecográfico de cirrose.⁵⁹

Serinet et al concluíram que o impacto da idade no momento da operação de Kasai é ainda evidente na adolescência.⁴⁸ A comparação entre os pacientes que foram submetidos à operação de Kasai antes do 46º dia de vida versus pacientes que foram submetidos depois do 46º dia mostrou uma diferença de 12,1% (34.9% vs 22.8%) na taxa de sobrevida com FN aos 15 anos entre os 2 grupos.⁴⁸

A economia estimada de transplante hepático na infância, se todos os pacientes com AVBEH realizassem a PE de Kasai antes do 46º dia de vida, seria de 4,5 enxertos de fígado por ano, o que representaria 5,7% de todos os transplantes hepáticos pediátricos (até aos 16 anos) realizados anualmente em França.⁴⁸ Diminuindo a necessidade de enxertos, reduzir-se-ia a necessidade de doadores vivos relacionados, cujos riscos não podem ser negligenciados (a taxa de morbilidade de lobectomia esquerda é estimada em 10%).⁴⁸

A redução do número de TH pediátricos levaria a uma significativa poupança financeira. Em França, o custo estimado do primeiro ano, para os doentes submetidos a TH, é de cerca de 100.000 euros, e o valor anual estimado para o follow-up é de 20 000 euros. Os custos de follow-up de um paciente com AVBEH não são ainda bem conhecidos, mas são, sem dúvida, menores do que os de uma criança transplantada. Num cenário onde os custos anuais de acompanhamento de um paciente com AVBEH não transplantado sejam de 10.000 euros, as poupanças totais para os 4,5 TH pediátricos anuais economizados poderá atingir os 500.000 euros/ano. Através destes dados, os programas de rastreio para AVBEH parecem ser um investimento rentável para a sociedade.⁴⁸

A maioria das mortes em crianças com ABVEH ocorre em lista de espera para transplante (58%), a escassez de órgãos é um problema grave a nível mundial.²⁸ Uma PE de Kasai bem-sucedida é o tratamento mais adequado e o que possibilita uma melhor sobrevida com FN. Por outro lado, o insucesso da cirurgia de Kasai requer transplante hepático na primeira infância num momento em que tanto a idade do paciente quanto o défice de crescimento associado à doença hepática terminal são fatores de risco imutáveis de mortalidade na lista de espera e de mau resultado do transplante.⁸ Assim, todos os esforços devem ser feitos para melhorar os resultados da PE, nomeadamente diminuindo a idade no momento da cirurgia, o que implica um diagnóstico precoce.²⁵

Existem vários obstáculos à precocidade do diagnóstico da AVBEH. Trata-se de uma condição rara, que se manifesta com icterícia neonatal, que é o problema clínico mais comum entre os recém-nascidos, acometendo aproximadamente dois terços deles.⁸ Destes, apenas 2,4% a 15% permanecem clinicamente ictericos além dos 14 dias de vida, dos quais somente 0,04% a 0,2% apresentam hiperbilirrubinemia conjugada devido a doença hepatobiliar colestática.⁶⁰ Os restantes têm hiperbilirrubinemia não conjugada, quase sempre benigna e auto-limitada. Como tal, não é surpreendente que a icterícia nas primeiras semanas de vida seja frequentemente desvalorizada, até porque para além dela estes doentes aparentam estar de “boa saúde”.⁸

Outra barreira para o diagnóstico precoce da AVBEH é a calendarização das consultas médicas pós natais nos cuidados de saúde primários de vários países (ex: Canadá⁸ e EUA¹¹), com consultas às duas e às oito semanas de idade. Consequentemente, o bebé icterico com AVBEH pode não ser observado por um médico justamente no período mais crítico, tornando muito limitada a “janela de oportunidade” para avaliação e intervenção.⁸ Em Portugal este problema não existe pois o plano de vigilância da Saúde Infantil prevê uma consulta às 4 semanas de vida.

Por fim, muitos profissionais de saúde revelam-se incapazes de identificar precocemente os sinais de alarme e de encaminhar devidamente, em tempo útil, estes doentes. Um estudo⁶¹ realizado em Missouri nos EUA teve como objetivo descrever a abordagem da icterícia precoce e prolongada nos cuidados primários. Muitos pediatras reportaram não estarem familiarizados com as “*guidelines*” nacionais para abordagem da icterícia neonatal prolongada, muitos indicaram que não solicitariam a fração de bilirrubina conjugada a nenhuma criança com icterícia persistente para além das 4 semanas, e cerca de um terço dos médicos atrasaria a referência até às 6 semanas de vida, dos lactentes com anormalidades bioquímicas sugestivas de colestase, para obter avaliações diagnósticas complementares.⁶¹ De acordo com Lai et al, 95,2% dos doentes com AVBEH apresentaram fezes persistentemente acólicas.⁶² A acolia fecal é sem dúvida o maior indicador de obstrução biliar, é sempre patológica, e é geralmente

considerada de fácil reconhecimento.⁶⁰ Bakshi et al⁶⁰, avaliaram a capacidade de reconhecimento da acolia fecal em profissionais de saúde, nomeadamente pediatras e enfermeiros que contactam regularmente com lactentes ictericos. Os resultados evidenciaram que cerca de um terço (37,2%) das fotografias de fezes acólicas mostradas foram incorretamente identificadas.

Uma parte integrante da política de saúde pública pediátrica são os programas de rastreio dirigidos para reconhecimento atempado da doença e intervenção precoce. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu vários critérios a serem considerados para o desenvolvimento de um programa de rastreio: a doença deve ser reconhecida como um importante problema de saúde, há um estágio sintomático latente ou precoce, deve haver disponibilidade de exames de rastreio confiáveis e de baixo custo, e tratamentos efetivos, que quando aplicados precocemente, são benéficos. A AVBEH preenche a maioria destes critérios mas a dificuldade permanece na identificação de uma estratégia de rastreio eficaz e aceite universalmente.^{8,63}

O conceito de rastreio dos recém-nascidos para AVBEH usando um cartão colorido de fezes (CCF) foi iniciado na década de 1990⁵⁶ e o objetivo deste método tem sido reduzir a idade á data da PE de Kasai.⁵⁸

Entre 2002-2003 foi realizado em Taiwan um estudo piloto⁶² para o rastreio da AVBEH com o CCF. A sensibilidade deste método para a deteção desta doença antes dos 60 dias de vida foi de 89,7%, a especificidade de 99,9% e o valor preditivo positivo de 28,6%.⁶² Estas conclusões levaram à criação do registro nacional para a AVBEH e à instituição de um programa de rastreio universal usando o CCF, em 2004.⁶⁴ Este cartão foi incluído no boletim de saúde infantil e distribuído aos pais de cada recém-nascido. Os pais foram instruídos a observar a cor das fezes diariamente e a informar o centro de referência, se detetassem uma cor anormal. Ao um mês de vida, quando o lactente vai à consulta de rotina, o CCF devidamente preenchido é entregue, independentemente da cor das fezes ter sido considerada normal ou anormal.⁶⁴

Lien et al³⁰ investigaram os resultados antes e após a implementação deste programa. A percentagem de doentes submetidos à PE de Kasai antes dos 60 dias de idade aumentou de 49,4% para 65,7%, com aumento de 26% na taxa de resolução da icterícia aos 3 meses pós Kasai. A elevação da sobrevida com FN aos 5 anos nos pacientes com resolução da icterícia pós Kasai foi estatisticamente significativa (27,3% vs 64,3%) e o aumento da sobrevida global aos 5 anos também (55,7% vs 89,3%) ($P<0,001$).³⁰ Com o CCF verificou-se ainda que nenhuma criança foi submetida a PE Kasai com >90 dias de idade⁵⁷ e houve uma diminuição de 46% dos encaminhamentos tardios.⁵⁶ Estes resultados não foram encontrados em nenhuma outra série publicada: Reino Unido²⁷ (5 de 148 casos; TH primário por apresentação tardia), França²⁵ (48 de

723 casos; TH primário por apresentação tardia), Canadá³¹ (42 de 349 casos; > 90 dias na PE), Japão⁴¹ (190 casos de 1181; > 90 dias na PE), ou nos Estados Unidos⁵⁰ (12 de 100; > 90 dias na PE).

Assim, o programa de rastreio com o CCF permite a realização da PE de Kasai mais precocemente, com um aumento da taxa de sucesso da mesma, e consequentemente um aumento da sobrevida com FN e da sobrevida global aos 5 anos, melhorando notavelmente o prognóstico final destes doentes.³⁰

Wildhaber^{44,65} (autor do estudo suíço) Jacquemin⁴⁷ (investigador francês) Carvalho⁶⁶ e Santos⁶⁷ (autores do estudo brasileiro) e Santos Silva^{3,68} (autora do único estudo português publicado) defendem que os resultados podem ser claramente melhorados recorrendo ao rastreio com o CCF. Para estes autores este método é simples, não invasivo, eficiente, de baixo custo e aplicável como método de rastreio permitindo o diagnóstico e tratamento precoces da AVBEH.

Em 2009 foi criado na Suíça, um programa de rastreio piloto com o CCF, para avaliar o seu custo/ efetividade (Anexo 2).⁶⁵ Os custos deste programa não são antecipadamente esmagadores, até porque houve uma diminuição global do número total de admissões por suspeita de AVBEH.⁵⁶ Através deste método, não só os pais, mas também médicos e enfermeiros são instruídos sobre o significado da observação da cor das fezes.⁵⁷ Os investigadores prevêem que mais de 80% das crianças com AVBEH possam ser identificadas nos primeiros 50 dias de vida, com realização da PE de Kasai no prazo de 60 dias de idade.⁶²

Outros programas propostos para o rastreio da AVBEH, incluem a pesquisa de ácidos biliares conjugados em manchas de sangue seco (Cartão de Guthrie) por espectrometria de massa,^{69,70} identificação de ácidos biliares sulfatados na urina⁷¹, ou ainda a mensuração de bilirrubina conjugada sérica nos primeiros dias de vida^{72,73}. Estes métodos não foram postos em prática extensivamente porque não estão validados em grandes populações, não são antecipadamente custo-efetivos e também não são de execução técnica adequada para um teste de rotina.

Contrariamente, a pesquisa de bilirrubina na urina nos recém-nascidos com icterícia prolongada, proposta por Santos Silva et al^{3,68}, é um método de fácil execução, de baixo custo e cuja eficácia deve ser investigada, pois poderá rastrear não só a AVBEH mas também outras doenças cursando com colestase neonatal.

Conclusão

Os doentes com AVBEH experimentaram nas últimas décadas uma mudança de perspetiva muito drástica. Até à década de 50 do século XX (antes da PE de Kasai) a sobrevida média destes doentes era de 19 meses.⁷⁴ Atualmente as taxas de sobrevida com FN aos 10 anos variam entre 24% e 52,8% e as taxas de sobrevida global aos 10 anos variam entre 66,7% e 89%.⁷⁵ Em algumas séries^{74,76} cerca de 20% dos doentes atingem os 20 anos de idade com o seu FN, e 10% podem mesmo atingir os 30 anos. Por outro lado, os doentes com insucesso da PE de Kasai ou complicações de cirrose hepática e hipertensão portal, apesar de PE de Kasai funcionante, têm uma segunda oportunidade com a acessibilidade ao transplante hepático. Este último veio contribuir decisivamente para aumentar as taxas de sobrevida global.^{25,28,44,50,51,53,}

Os resultados de um país no tratamento dos doentes com AVBEH dependem fortemente da organização e eficácia do seu sistema nacional de saúde.

Na literatura publicada persiste a controvérsia em relação ao benefício da máxima centralização dos recursos para a realização do procedimento de Kasai, mas existe unanimidade sobre a importância do diagnóstico e intervenção cirúrgica precoces. A idade no momento da PE de Kasai é comprovadamente um fator de prognóstico associado à sobrevida a longo prazo, sobretudo à sobrevida com fígado nativo.⁷⁵

Para promover o diagnóstico precoce da AVBEH é importante sensibilizar os cuidadores e os profissionais de saúde para a necessidade de investigar os recém-nascidos com icterícia prolongada⁶⁸, bem como de observar regularmente a cor das suas fezes. Os profissionais de saúde dos cuidados primários (médicos e enfermeiros) devem ser capazes de identificar a acolia fecal, e os médicos devem estar informados sobre as recomendações para a abordagem diagnóstica do recém-nascido com icterícia neonatal prolongada⁶⁸. Em Portugal o plano de vigilância de Saúde Infantil prevê uma consulta nos cuidados de saúde primários, às 4 semanas de vida, momento ideal para rastrear esta patologia.

É também necessário reduzir o tempo de investigação diagnóstica. Chang et al sugerem um protocolo a executar em 3 dias, que mostrou uma precisão de 96,8% no diagnóstico diferencial de AVBEH para outras causas de colestase neonatal.⁷⁷ É também fundamental criar um protocolo com diretrizes sobre o tratamento médico após a PE de

Kasai, e devem ser desenvolvidas orientações para a integração do suporte nutricional na abordagem global destes doentes.

Os grupos de trabalho internacionais devem desenvolver definições padronizadas para avaliação de resultados. Por exemplo, "resolução de icterícia" poderá ser definido como o nível de bilirrubina total abaixo de 2mg/dL aos 3 meses após Kasai. "Sobrevida com o fígado nativo" deve ser fixada e consensual em momentos como 2, 5 e 10 anos. Deve ser também conduzida uma meta-análise combinando os dados em bruto de séries contemporâneas de diferentes países que relataram um grande número de pacientes que tenham sido submetidos a PE de Kasai, com o objetivo de realizar uma análise definitiva dos fatores de prognóstico e da eficácia do tratamento médico pós Kasai, nomeadamente da corticoterapia. É também muito importante prosseguir a investigação sobre fármacos com potencial anti-fibrótico.^{2,78}

Limitar a abordagem destes doentes a centros de tratamento com um grande número de casos/ano (idealmente ≥ 5 novos casos/ano), é uma estratégia que deve ser seguida com cuidado em países de pequena dimensão, de modo a evitar os riscos do "centro único", pelo que, segundo os autores do único estudo português, no caso de Portugal seria neste momento mais adequada a implementação de uma estratégia de diagnóstico precoce.³

O método de rastreio ideal para AVBEH deverá ser altamente sensível e específico, barato e exequível em tempo útil. Embora nenhum método atualmente satisfaça estes critérios, um método promissor é o cartão colorido de fezes, um método eficaz e de baixo custo, para educar as famílias e profissionais de saúde e promover uma intervenção mais precoce, eliminando os casos de encaminhamento tardio. No entanto, a possibilidade de implementar este programa de rastreio e a sua relação custo-eficácia são incertas, mas este método é apoiado por vários investigadores, que concluíram que mesmo em países com baixa incidência de AVBEH, como Portugal, o rastreio seria custo-efetivo.⁴⁸ Aguardam-se os resultados do programa de rastreio em curso na Suíça.⁶⁵

Em resumo, a otimização dos resultados dos pacientes com AVBEH exigirá abordagens inovadoras para o estabelecimento de um diagnóstico precoce, possivelmente com a implementação de métodos de rastreio universais, desenvolvimento de possíveis centros cirúrgicos de excelência e a melhoria do tratamento pós-operatório. Apesar destes esforços, a verdade é que apenas uma fração das crianças sobreviverão até à idade adulta com o seu fígado nativo e com boa qualidade de vida, com os tratamentos atuais, pelo que há uma necessidade urgente de compreender melhor a etiologia, a genética e a patogénese da AVBEH para que novas estratégias terapêuticas e preventivas possam ser desenvolvidas no futuro.

Bibliografia

- [1] Baumann U, Ure B. Biliary atresia. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2012; 36:257-9.
- [2] Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary Atresia. *Lancet* 2009; 374:1704-13.
- [3] Santos Silva E, Medina M, Rocha P, Bonet B, Ferreira Sousa J, Enes C. Atrésia das Vias Biliares Extrahepáticas: Estudo Clínico Retrospectivo. *Nascer e Crescer* 2011; 20 (1):9-15.
- [4] Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects. *Seminars in Pediatric Surgery* 2012; 21 (3):174-184.
- [5] Wada H, Muraji Y, Yokoi A. Insignificant seasonal and geographical variation in incidence of biliary atresia in Japan: a regional survey of 20 years. *J Pediatr Surg* 2007; 42:2090-92.
- [6] Tiao MM, Tsai SS, Kuo HW, Chen CL, Yang CY. Epidemiological features of biliary atresia in Taiwan, a national study 1996-2003. *Hepatology* 2008; 23:3-4.
- [7] Silveira TR, Salzano FM, Howard ER, Mowat AP. Extrahepatic biliary atresia and Twinning. *Braz J Med Biol Res* 1991; 24 (1):67-71.
- [8] Chitsaz E, Schreiber RA, Collet JP, Kaczorowski J. Biliary Atresia: The timing Needs a Changin. *Canadian Journal of Public Health* 2009; 100 (6):475-477.
- [9] Bezerra JA. Potential etiologies of biliary atresia. *Pediatric Transplantation* 2005; 9:646-651.
- [10] Chardot C, Biliary atresia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006; 1:28.
- [11] Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, Bezerra JA, Robuck P, Hoofnagle JH. Screening and Outcomes in Biliary Atresia: Summary of a National Institutes of Health Workshop. *Hepatology* 2007; 46 (2):566-579.
- [12] Moreira R, Cabral R, Cowles R, Lobritto S. Biliary Atresia A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:746-760.

- [13] Chardot C, Debray D. Biliary atresia: A condition requiring urgent diagnosis and treatment. *Archives de pédiatrie* 2011; 18:476-481.
- [14] Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colleti RB, Heyman MB. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 39 (2):115-128.
- [15] Banakar M, Subarayan A. A Study of prolonged Jaundice screen in Healthy term babies. *Indian Journal of clinical Biochemistry* 2008; 23 (3):286-289.
- [16] Benchimol E, Walsh C, Ling S. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. *Canadian Family Physician* 2009; 55:1184-92.
- [17] Kasai M, Kimura S, Asakura Y, Suzuki Y, Taira Y, Obashi E. Surgical treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1968; 3:665-75.
- [18] Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117:659-676.
- [19] Chardot C, Serinet M. Prognosis of Biliary Atresia: What can be further improved?. *The Journal of Pediatrics* 2006; 148:432-435.
- [20] Subramania R, Bowen D, Bruce J. Initial Response to Portoenterostomy Determines Long-Term Outcome in Patients With Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Surgery* 2000; 35 (4):593-597.
- [21] Baerg J, Zuppan C, Klooster M. Biliary Atresia – A fifteen-year Review of clinical and Pathologic Factors Associated With Liver Transplantation. *Journal of Pediatric Surgery* 2004; 39 (6):800-803.
- [22] Carceller A, Blanchard H, Alvarez F, St-Vil D, Bensoussan AL, Di Lorenzo M. Past and Future of Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Surgery* 2000; 35 (5):717-720.
- [23] Karakayali H, Sevmis S, Özçelik U, Özçay F, Moray G, Torgay A, et al. Liver Transplantation for Biliary Atresia. *Transplantation Proceedings* 2008; 40:231-233.
- [24] Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Orthotopic Liver Transplantation for Biliary Atresia: The U.S. Experience. *Liver Transplantation* 2005; 11 (10):1193-1200.

- [25] Serinet MO, Broué P, Jacquemin E, Lachaux A, Gottrand F, Gauthierb F, Chardot C. Management of patients with Biliary Atresia in France: Results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006; 44:75-84.
- [26] Grieve A, Davenport M. Maximising Kasai portoenterostomy in the treatment of biliary atresia: Medical and surgical options. *SAMJ* 2012; 102 (11):865-668.
- [27] Davenport M, Goyet J, Stringer MD, Mieli-Vergani G, Kelly DA, McClean P, Spitz L. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *The Lancet* 2004; 363:1354-58
- [28] Davenport M, Ong E, Sharif K, Alizai N, McClean P, Hadzic N, Kelly DA. Biliary Atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *Journal of Pediatric Surgery* 2011; 46:1689-1694.
- [29] Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of Biliary Atresia in the Era of the liver Transplantation: French National Study From 1986-1996. *Hepatology* 1999; 30 (3):606-611.
- [30] Lien TH, Chang MH, Wu JF, Chen HL, Lee HC, Chen AC, et al. Effects of the Infant Stool Color Card Screening Program on 5-Year Outcome of Biliary Atresia in Taiwan. *Hepatology* 2011; 53 (1):202-208.
- [31] Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR, Alvarez F, Smith L, et al. Biliary Atresia: The Canadian Experience. *The Journal of Pediatrics* 2007; 151:659-665.
- [32] Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA, McClean P, Mieli-Vergani, Hadzic N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology* 2007; 46:1821-1827.
- [33] Dillon P, Owings E, Cilley R, Field D, Curnow A, Georgeson K. Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2001; 36:80–5.
- [34] Escobar MA, Jay CL, Brooks RM, West KW, Rescorla FJ, Molleston JP, et al. Effect of corticosteroid therapy on outcomes in biliary atresia after Kasai porto-enterostomy. *J Pediatr Surg* 2006; 41:99–103.
- [35] Willot S, Uhlen S, Michaud L, Briand G, Bonneville M, Sfeir R, et al. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Liver Function in Children After Successful Surgery for Biliary Atresia. *Pediatrics* 2008; 122:e1236-41.

- [36] Lai HS, Chen WJ, Chen CC, Hung WT, Chang MH. Long-Term Prognosis and Factors Affecting Biliary Atresia from Experience A 25 Year Period. *Chang Gung Med J* 2006; 29 (3):234-238.
- [37] Kelly DA, Davenport M. Current Management of biliary atresia. *Arch Dis Child* 2007; 92:1132-1135.
- [38] Sokol R, Mack C. Optimizing Outcomes and Bridging Biliary Atresia Into Adulthood. *Hepatology* 2005; 41 (2):231-234.
- [39] Sarkey A, Schreiber RA, Milner R, Barker CC. Does adjuvant steroid therapy post-Kasai portoenterostomy improve the outcome of biliary atresia? A systemic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterology* 2011; 25:440-444.
- [40] National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation – June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984; 4 (suppl):1075-1105.
- [41] Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka, K. Five and 10-year Survival rates after surgery for Biliary Atresia: a Report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *Journal of Pediatric Surgery* 2003; 37 (7):997-1001.
- [42] Utterson EC, Shepherd RW, Sokol RJ, Bucervalas J, Maggee JC, Mc-Diarmis SV, et al. Biliary Atresia: clinical profiles, risk factors and outcomes of 755 patients listed for liver transplantation. *J Pediatric* 2005; 147(2):180-5.
- [43] McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *The Lancet* 2000; 355:25-29
- [44] Wildhaber B, Majno P, Mayr J, Zachariou Z, Hohlfeld J, Schowoebel M, et al. Biliary Atresia: Swiss National Study, 1994-2004. *J Pediatrics Gastroenterol Nutr* 2008; 46 (3):299-307.
- [45] Tiao MM, Yang CY, Tsai SS, Chen CL, Kuo HW. Liver transplantation for biliary atresia in Taiwan: a national study. *Transplant Proc* 2008; 40(10):3569-3570.
- [46] Davenport M, Puricelli V, Farrant P, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Portmann B, et al. The outcome of the Older (≥ 100 Days) Infant With Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Surgery* 2004; 39 (4):575-581.
- [47] Jacquemin E. Screening for Biliary Atresia and stool colour: Method of colorimetric scale. *Archives de pédiatrie* 2007; 14:303-305.

- [48] Serinet MO, Wildhaber A, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of Age at Kasai Operation on its Results in Late Childhood and Adolescence: A Rational Basis for Biliary Atresia Screening. *Pediatrics* 2009; 123 (5):1280-1286
- [49] McKiernan PJ, Baker AJ, Lloyd C, Mieli-Vergani G, Kelly AD. British Paediatric Surveillance Unit Study of Biliary Atresia: Outcome at 13 years. *Journal of Paediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009; 48 (1):78-82.
- [50] Shneider BL, Brown MB, Haber B, Whittington PF, Schwarz K, Squires R, Bezerra J, et al. A Multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *The Journal of Pediatrics* 2006; 148:467-74.
- [51] Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR. Biliary Atresia in Canada: The Effect of Centre Caseload Experience Outcome. *JPGN* 2010; 51 (1):61-65.
- [52] Vries W, Langen ZJ, Groen H, Scheenstra R, Peeters PM, Hulscher JB, et al. Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients Diagnosed between 1987 and 2008. *The Journal of Pediatrics* 2012; 160 (4):638-644.
- [53] Lampela H, Ritvanen A, Kosola S, Koivusalo, Rintala R, Jalanko H, et al. National Centralization of biliary atresia care to an assigned multidisciplinary team provides high-quality outcomes. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2012; 47:99-107.
- [54] Stringer M. Biliary Atresia: service delivery and outcomes. *Seminars in Pediatric Surgery* 2008; 17:116-122.
- [55] Volpert D, White F, Finegold M, Molleston J, DeBaun M, Perlmutter D. Outcome of Early Portoenterostomy for Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (3):265-269.
- [56] Tseng JJ, Lai MS, Lin MC, Fu YC. Stool Color Card Screening for Biliary Atresia. *Pediatrics* 2011; 128 (5):1209-15.
- [57] Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, Lee HC, Wu TC, Lin CC, et al. Universal Screening for Biliary Atresia using an infant Stool Color Card in Taiwan. *Hepatology* 2008; 47 (4):1233-40.
- [58] Shneider B. Screening for Biliary Atresia: A ray of Hope. *Hepatology* 2008; 47 (4):1105-07.

- [59] de Vries W, Veen H, Hulscher JB, Hoekstra-Weebers JE, Houwen RH, Verkade HJ, et al. Twenty-year transplant-free survival rate among patients with biliary atresia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:1086-91.
- [60] Bakshi B, Sutcliffe A, Akindolie M, Vadamalayan B, John S, Baker A, et al. How reliably can paediatric professionals identify pale stool from cholestatic newborns?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2012; 97:385-387.
- [61] Palermo JJ, Joerger S, Tuemelle Y, Putman P, Garbutt J. Neonatal Cholestasis: Opportunities to Increase Early Detection. *Academic Pediatrics* 2012; 12 (4):283-288.
- [62] Chen SM, Chang MH, Du JC, Lin CC, Chen AC, Lee HC, et al. Screening for Biliary Atresia by Infant Stool Color Card in Taiwan. *Pediatrics* 2006; 117 (4):1147-54.
- [63] Hoofnagle J, Sokol RJ. Neonatal Screening for Biliary Atresia. *American Association for the study of liver diseases* 2006; 646.
- [64] Chang MH. Screening for Biliary Atresia. *Chang Gung Med J* 2006; 29 (3):231-233.
- [65] Wildhaber, B. Screening for Biliary Atresia: Swiss Stool Color Card. *Hepatology* 2011; 54 (1):367.
- [66] Carvalho E, Santos JL, Silveira TR, Kieling CO, Silva LR, Porta G, et al. Biliary Atresia: the Brazilian experience. *Jornal de Pediatria* 2010; 86 (6):473-479.
- [67] Santos JL, Carvalho E, Bezerra J. Advances in biliary atresia: from patient care to research. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2010; 43 (6):522-527.
- [68] Santos Silva, Pó I, Gonçalves I. Colestase neonatal – Protocolo de abordagem diagnóstica. *Acta Pediatr Port* 2010; 41 (3):141-3.
- [69] Mushtaq I, Logan S, Morris M, Johnson AW, Wadw AM, Kelly D, et al. Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry. *BMJ* 1999; 319:471-477.
- [70] Zhou K, Lin N, Xiao Y, Wang Y, Wen J, Zou GM. Elevated Bile Acids in Newborns with Biliary Atresia. *Plos one* 2012; 7 (11):49270-75.
- [71] Suzuki M, Muraji T, Obatake M, Nio M, Ito K, Suzuki K, et al. Urinary sulfated bile acid analysis for the early detection of biliary atresia in infants. *Pediatrics International* 2011; 53:497-500.

- [72] Powell JE, Keffler S, Kelly DA, Green A. Population screening for neonatal liver disease: potencial for a community-based programme. *J Med Screen* 2003; 10:112-116.
- [73] Harpavat S, Finegold M, Karpen S. Patients With Biliary Atresia Have Elevated Direct/Conjugated Bilirubin Levels Shortly After Birth. *Pediatrics* 2011; 128 (6):1428-1433.
- [74] Howard ER, MacLean G, Nio M, Donaldson N, Singer J, Ohi R. Survival Patterns in Biliary Atresia and Comparison of Quality of life of Long-Term Survivors in Japan and England. *Journal of Pediatric Surgery* 2001; 36 (6):892-897.
- [75] Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel S, Fortinsky K, Gozdyra P, Benchimol E. International Incidence and Outcomes of Biliary Atresia. *JPGN* 2013; 56 (4):344-354.
- [76] Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M, Gauthier F, Valayer J, Bernard O. Outcome in Adulthood of Biliary Atresia: a Study of 63 Patient Who Survived for Over 20 Years Their Native Liver. *Hepatology* 2005; 41 (2):366-371.
- [77] Chang MH, Hsu HC, Lee CY, Wang TR, Kao CL. Neonatal hepatitis: a follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:203–207
- [78] Huang HP, Chang MH, Chen YT, Hsu HY, Chiang CL, Cheng TS, et al. Persistent elevation of hepatocyte growth factor activator inhibitors in cholangiopathies affects liver fibrosis and differentiation. *Hepatology* 2012; 55:161-72.

Anexos

Anexo 1

Tabela 1: Evolução do Prognóstico da ABVEH

Autor / Ref.	Tipo de Estudo/ Nacionalidade/ Ano	Incidência a por 100.000 nascimen- tos	N de doentes	N de doentes com PE Kasai	Idade média da PE Kasai	Tx de sucesso da PE Kasai	Sv com FN aos 5 anos	Sv com FN aos 10 anos	SV global	Comentários
<i>McKiernan, et al</i> ^{43,49}	Nacional / RU e Irlanda / 1993-95	5,9	93	91 (15 centros)	54 dias	55%	30,1%	Aos 13 anos: 54% (centros com >5 casos/ano)	Aos 5 anos: 85% Aos 13 anos: 83,8%	Antes da centralização, Sv com FN aos 5 anos: <5 casos/ano: 13,7% >5 casos/ano: 61,3% (p<0,05)
<i>Davenport, et al</i> ²⁷	Nacional / Reino Unido / 1999-2002	5,8	148	142 (3 centros)	54 dias	57%	Aos 4 anos: 51%	-	Aos 4 anos: 89%	Centralização do tratamento em 1999
<i>Davenport, et al</i> ²⁸	Nacional / Reino Unido / 1999-2009	5,8	443	424 (3 centros)	54 dias	55%	46%	40%	Aos 5 anos: 90% Aos 10 anos: 89%	Depois da Centralização
<i>Chardot, et al</i> ²⁹	Nacional / França / 1986 - 1996	5,1	472	440 (32 centros)	61 dias	-	32%	27%	Aos 5 anos: 70,2% Aos 10 anos: 67,6%	Sv global aos 5 anos: ≤2 casos/ano: 56,3% 3-5 casos/ano: 59,8% ≥20 casos/ano: 77,8% (p=0,0001)
<i>Serinet, et al</i> ²⁵	Nacional / França / 1986-1996 1997-2002	5,1	(T=743) 472 271	438 (30 centros) 252 (22 centros)	61 dias 57 dias	(M=36,2%) 34,4% 39,5%	Após Kasai: Aos 4 anos: (M=40,6%) 40,1% 42,7%	-	Aos 4 anos: (M=78,1%) 73,6% 87,1%	Política Descentralizada de colaboração a partir de 1997
<i>Wildhaber, et al</i> ⁴⁴	Nacional / Suíça / 1994- 2004	5,6	48	43 (5 centros)	68 dias	39,5%	Desde o Dx: 32,7% Após Kasai: 37,4%	-	Aos 5 anos: 91,5% Após Kasai bem sucedido: 100%	Estudo piloto com o CCF em 2009

<i>Vries, et al</i> ⁵²	Nacional / Holanda / 1987-2008	5,0	231	214	59 dias	36%	Aos 4 anos: 46%	-	Aos 4anos: 73%	Sem política de centralização do tratamento
<i>Lampela, et al</i> ⁵³	Nacional / Finlândia / 1987-2005 2005-2010	5,0	72	44(5centros) 20(1 centro)	M=64 dias	(M=42%) 27% 75%	Aos 2 anos: (M=38%) 27% 75%	-	Aos 2 anos: (M=68%) 64% 92%	Centralização do tratamento em 2005
<i>Santos Silva, et al</i> ³	Um centro / Portugal / 1992-1999 2000-2007	-	(Total=15) 6 9	14 (1 centro)	(M=58 dias) 89 dias 45dias	(M=46,7%) 33,3% 55,5%	(M=41,7%) 16,67% 66,67%	16,67% -	Aos 5 e 10 anos: (M=83,3%) 66,67% 100%	-
<i>Shneider, et al</i> ⁵⁰	Multicêntrico / EUA / 1997-2000	-	104*	104 (9 centros)	61 dias	-	Após Kasai: Aos 2 anos idade: 55,8	-	Aos 2 anos idade: 91,3%	-
<i>Schreiber, et al</i> ³¹	Nacional / Canadá / 1985-1995 1996-2002	5,2	(T=349) 199 150	312	(M=65 dias) 65 dias 65,5 dias	-	Aos 4 anos: (M=33%) 31% 36%	24% -	Aos 4 anos: (M=77%) 74% 82%	-
<i>Schreiber, et al</i> ⁵¹	Nacional / Canadá / 1992-2002	-	230	207 (12 centros)	64 dias	-	Após Kasai Aos 4 anos: 39%	-	Aos 4 anos: 83%	Efeito da experiência do centro cirúrgico (p=NS)
<i>Lien, et al</i> ³⁰	Nacional / Taiwan / 1990-2000 2002-2005	-	89* 102*	89 102	<60 dias: 49,4% 65,7%	Aos 3 meses: 34,8% 60,8%	Aos 3 anos: 51,7% 61,8%	-	Aos 3 anos: 64,0% 89,2%	Programa de rastreio piloto com o CCF iniciado em 2002
<i>Tseng, et al</i> ⁵⁶	Nacional / Taiwan / 1996-2004 2004-2008	14,8	472	296 144	51dias 48 dias	-	-	-	-	Programa de rastreio Universal com o CCF iniciado em 2004


<i>Hsiao, et al</i> ⁵⁷	Nacional / Taiwan / 2004-2005	2004:18,5 2005: 17,0	75	74	(M=54,6 dias) < 60 dias: 2004: 60% 2005:74%	59,5%	-	-	-	-
<i>Nio, et al</i> ⁴¹	Nacional / Japão / 1989-1999	10,4	1381	1181 (93 centros)	61-70 dias	-	59,7%	52,8%	Aos 5 anos: 75,3% Aos 10 anos: 66,7%	-
<i>Carvalho, et al</i> ⁶⁶	Multicêntrico / Brasil / (1982-2008)	-	513	392 (6 centros)	82,6 dias	-	Após Kasai Aos 4 anos: 36,8%	-	Aos 4 anos 73,4%	-

Tabela 1: Evolução do prognóstico da AVBEH, em diferentes países. PEK: Portoenterostomia de Kasai; Tx: taxa; Sv: sobrevida; FN: fígado nativo Dx: diagnóstico; T: total; M: mediana; CCF: Cartão Colorido de Fezes; NS: Não significativo.


*a partir da PE de Kasai

Anexo 2


Figura 1: Cartão Colorido de Fezes Suíço

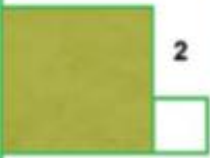



STOOL COLOR CARD

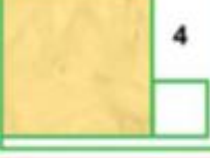


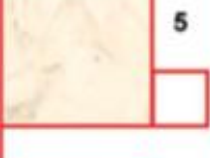
normal

















abnormal

Your baby's stool color

Dear parents,

Observe your baby's stool color! Some liver diseases manifest with abnormal stool color. If it resembles images 5 - 7 (discolored stools), further investigations have to be carried out. However your baby's stool color is, bring this card with you, when you see your pediatrician for the first time, at the end of the first month of your baby's life.

Observe your baby's stool color during the 1st month of life. If the stool discolors, the patency of the bile ducts which lead the bile from the liver towards the intestine need to be checked. The observation of the stool color during the first month of life allows to easily diagnose most obstructions of the bile ducts. These diseases need a treatment as quickly as possible.

If you have questions, don't hesitate to contact your pediatrician. You also find more information on the website www.basca.ch.

This screening with the Stool Color Card was successful in other countries. In Switzerland it is performed within the scope of a pilot study, before it is definitively introduced. The information on the card, and the final diagnosis in case of abnormal stool color, is collected by the coordination centre of the study (BASCA) located at the University of Geneva. This information is made anonymous. Your child's data are absolutely confidential and remain with your pediatrician and with the coordination centre. This screening is voluntary and neither you nor your pediatrician nor the coordination centre receive money. This project was approved by the Ethical Committee of the University Hospitals of Geneva.

By handing out this signed Stool Color Card to your pediatrician you give your consent that its information and an potential final diagnosis are transmitted to the coordination centre (BASCA).

To the pediatrician:
Please register the data after the consultation on www.basca.ch, or fax the card to: BASCA, Fax +41 (0)22 382 50 85
For more information: www.basca.ch

Physician's stamp

Signature of the Legal Caretaker


Gender f ☐
 m ☐

Date of birth

Date of observation

Surname (Newborn) _____

Firstname _____



BASCA – Biliary Atresia Screening Association

